

イズを、前記支持手段に対向する側のサイズよりも大きくしたことを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。

- 1 3. 前記マスク手段が、前記孔内の粒子を静電的に収束するコリメーティングリングを一体的に具えることを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。
- 1 4. 前記マスク手段のコリメーティングリングを、一对の絶縁体層の間に挟んだことを特徴とする請求項 1 3 に記載のマイクロアレイ作製装置。
- 1 5. 前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させる移動手段が、前記サンプルチップ支持手段をマスク手段に対して移動させる X Y ステージまたは X Y Z ステージを具えることを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。
- 1 6. 前記マスク手段に形成された複数の孔の各々の近傍において、マスク手段の前記サンプルチップと対向する面に固着され、既に堆積された試料スポットと干渉しない形状および寸法を有する複数のスペーサを具えることを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。
- 1 7. 少なくともエレクトロスプレーが行なわれる空間をケースで囲み、このケースを経て清浄な乾燥空気を流す手段を具えることを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。
- 1 8. 前記サンプルチップが、導電性の物質をコーティングした非導電性の物質、または導電性の物質から作られており、アースされていることを特徴とする請求項 1 に記載のマイクロアレイ作製装置。

6. 前記キャピラリと、前記サンプルチップ支持手段及びマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段を具えることを特徴とする請求項2に記載のマイクロアレイ作製装置。
7. 前記エレクトロスプレー手段が、それぞれが前記複数の試料を含む複数の溶液を収容し、それぞれが選択的に静電噴霧用電源に接続される電極を有する複数のキャピラリを保持する複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段と、これら複数のマルチキャピラリカセットを順次に切換えてエレクトロスプレー位置へ搬送する手段とを具えることを特徴とする請求項1に記載のマイクロアレイ作製装置。
8. 前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記マルチキャピラリカセットの全てのキャピラリに同時に加圧空気を供給してこれらキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする請求項7に記載のマイクロアレイ作製装置。
9. 前記複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段に、これら保持されているマルチキャピラリカセットに収容されている複数の溶液を温度制御する手段を設けたことを特徴とする請求項7に記載のマイクロアレイ作製装置。
10. 前記エレクトロスプレー手段に、前記マルチキャピラリカセットのキャピラリから静電噴霧される物質が拡散するのを防止するガードリングおよびシールドを設けたことを特徴とする請求項7に記載のマイクロアレイ作製装置。
11. 前記マルチキャピラリカセットと、前記サンプルチップ支持手段及びマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段を具えることを特徴とする請求項7に記載のマイクロアレイ作製装置。
12. 前記マスク手段の孔の、前記エレクトロスプレー手段に対向する側のサ

### 請 求 の 範 囲

1. 生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と；

このエレクトロスプレー手段から噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップを支持する支持手段と；

前記エレクトロスプレー手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と；

前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、  
を具えるマイクロアレイ作製装置。

2. 前記エレクトロスプレー手段が、電極を有する単一のキャピラリと、このキャピラリに前記複数種類の試料をそれぞれ含む複数の溶液を順次に供給する液体供給手段とを具えることを特徴とする請求項1に記載のマイクロアレイ作製装置。

3. 前記キャピラリを或る溶液の噴霧後、次の溶液の供給前に洗浄する洗浄手段を設けたことを特徴とする請求項2に記載のマイクロアレイ作製装置。

4. 前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記キャピラリに加圧空気を供給してキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする請求項2に記載のマイクロアレイ作製装置。

5. 前記エレクトロスプレー手段に、前記キャピラリから静電噴霧される物質が拡散するのを防止するガードリングおよびシールドを設けたことを特徴とする請求項2に記載のマイクロアレイ作製装置。

大別すれば、

- (1) 遺伝子解析（発現モニタリング、塩基配列決定等）
  - (2) 蛋白質の機能解明
  - (3) 診断薬（遺伝子診断、酵素のタイピング、アレルゲンの特定、感染菌の同定・タイピング等）
  - (4) 疾患治療（患者の遺伝的・生理的状态に合った最適薬剤の選択等）
  - (5) 医薬品等のスクリーニング（多元的な High-Throughput Screening が可能）
  - (6) 分析（化合物の毒性、環境分析、食品の微生物コンタミネーション分析等）
- 等があるが、将来、更に広い分野での応用が期待される。

- (2) エレクトロスプレーによりスポットを形成する。
- (3) マスクを移動する。
- (4) 2 番目のスポットをエレクトロスプレーによって形成する。
- (5) 移動 (3) とスポット形成 (4) を繰り返し行い、サンプルチップ上のに多数のスポットを形成する。その際に、スペーサが既に形成されたスポットに接触しないように軌跡を制御する。

図の場合、サンプルチップの左上から右に向かってスポット形成を行い、サンプルチップの右端部まで形成を完了した時点で、1 列下側の左側のスポットから形成を開始する。これにより既に形成されたスポットにスペーサ 112 が接触することなく多数のスポットを平面状に形成することができる。以上のような、スポット形成に順序を示す軌跡とスペーサの関係は本図に示された形状に限らず様々な組み合わせが考えられる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の利点をまとめると、

- (1) 別途に調製された DNA、蛋白質その他の化合物に適用できる。
- (2) 短時間で同時に多くのスポットを形成させ、同時に多数のサンプルチップを作製することができる。
- (3) 極めて小さいスポット ( $1 \sim 2 \mu\text{m}$ ) も作製することができるので高密度のチップを作製できる。
- (4) 基板の移動を機械的に制御しているため、スポット間隔を短くでき、これによって高密度のチップを作製できる。
- (5) 必要なサンプル量が少ない
- (6) 従って、最終商品としてのチップの価格も現在のレベルから相当低減できる。

上述したように、本発明は様々な DNA・蛋白質に適用できるため、多くの用途がある。

上記（３）、（４）を繰り返すことにより必要な数のスポットを形成する。

#### XYZ駆動法（図８Ｂ）

- （１）開始時に、マスク構造体はサンプルチップの所定の位置に位置決めされている。
- （２）エレクトロスプレイによりスポットを形成する。
- （３）Zステージに駆動によりマスク構造体とサンプルチップを離す。
- （４）XYステージの駆動により、XY平面内でサンプルチップを移動させ、次のスポット位置に移動する。
- （５）Zステージの駆動によりマスク構造体とサンプルチップを接触させる。
- （６）エレクトロスプレイによりスポットを形成する。
- （７）上記（３）、（４）を繰り返すことにより必要な数のスポットを形成する。

上記移動は、サンプルチップがXY或いはXYZステージ上に搭載され、マスクが固定されているという仮定の下で説明を行っているが、サンプルチップ、マスク構造体の相対位置が変化すれば良いため、サンプルチップ或いはマスク構造体のいずれかをX軸、Y軸、Z軸方向に駆動することによっても可能である。

図９は、XY平面内でのマスクの移動方法とスポット形成の順序を示している。図の左上部に示すように、マスクを上から見ると多数の微細孔を持つマスク構造体とその下方にサンプルチップ１１０が配置されている。サンプルチップ１個を拡大すると、微細孔１１１を持つマスク構造体の裏側にスペーサ１１２が配置されている。断面方向の移動の様子は図８で説明した通りであるが、XY方向の移動に際しても、既に形成されたスポットを損傷或いは汚染（コンタミネーション）しないようにマスク構造体とサンプルチップの相対移動を正しく制御する必要がある。図のようなスペーサ１１２を持つマスク構造体の場合のスポット形成手順を示す。

- （１）サンプルチップ１１０の左上部に、マスクの微細孔１１１が位置決めされる。

り込み、サンプル溶液をスプレー後、この純水をスプレーしてキャピラリ内と送管内とを洗浄することも可能である。この場合、洗浄に用いられた純水は、キャピラリ内から加圧空気で放出された後、蒸発してしまうため洗浄液を回収する機構などは一般的に必要ではない。

図8は、XY或いはXYZステージによるマイクロアレイ形成時の駆動方法を示す図である。即ち、図8では、マイクロアレイ形成時のマスク構造体とサンプルチップの相対的な移動の様子を示している。前述したようにマスク構造体下部にはスペーサが装着されているが、これはマスクとサンプルチップ間の距離を適当にとり、マスクと既に形成されたcDNAや蛋白質のスポットに接触し損傷或いはコンタミネーション起こさないよう働くものである。このため、エレクトロスプレー時にはスペーサーとサンプルチップ表面が接触している。スペーサの厚さは、スポットの高さに応じて決定される。また、スペーサは、既に堆積された試料スポットと干渉しないような形状及び寸法にデザインされる。マイクロアレイ形成時の移動方法には、XY平面内のみで動く方法（図8A）とXY平面内及びZ方向（マスクが離れる方向）に移動する方法（図8B）の2方法が考えられる。前者は、サンプルチップ表面及びスペーサが比較的耐摩耗性に優れた材料で形成されている場合に有効な方法であり、Z方向の制御を必要としないため、構造を簡素にできる。一方、後者の方法は、スペーサが移動することによってサンプルチップ或いはスペーサの表面が損傷される可能性がある場合に適応される。

#### XY平面内駆動法（図8A）

- (1) 開始時に、マスク構造体はサンプルチップの所定の位置に位置決めされている。
- (2) エレクトロスプレーによりスポットを形成する。
- (3) XYステージを駆動することにより、XY平面内でサンプルチップを移動させ、次のスポット位置へと移動する。
- (4) 新たにエレクトロスプレーによりスポットを形成する。

表面は、導電性の物質によってコーティングされているか、または導電性の物質でできており、0 V（グランド電位）に接続されている。マスク構造体 9 3 は、サンプルチップ 9 4 のすぐ上方に位置し、ガードリング電極 9 5 は、コリメーティング電圧 V 3 に接続されている。ガードリング 9 2 は、V 2 に接続されており、キャピラリ 9 0 のうち静電噴霧すべき部分に高電圧スイッチ 9 1 を介してエレクトロスプレー電圧 V 1 が供給される。3 種類の電圧は、通常  $V 1 = 2000 \sim 5000$  V、 $V 2 = 2000 \sim 5000$  V、 $V 3 = 500 \sim 3000$  V 程度となっており、 $V 1 \geq V 2 > V 3$  の関係を持つ。順次電圧がスイッチされるに従い、下方のマスク構造体 9 3 が X Y（或いは X Y Z）ステージにより駆動され所望の位置に所望の大きさでサンプルのスポットが形成される。これを繰り返すことにより所望の個数、サイズのスポットを持つチップを同時に複数個作製することが可能となる。

図 7 は、シングルキャピラリシステムの電気・配管接続を示す図である。前述したマルチプルキャピラリシステムは複数のキャピラリを擁するのに対して、シングルキャピラリシステムは、1 本のキャピラリ 1 0 0 に順次サンプル溶液を供給することによりマイクロアレイを形成させるものである。このシングルキャピラリ 1 0 0 の後方には、送液ポンプ 1 0 1 とサンプル溶液を順次吸引するためのサンプラー 1 0 2 が装備されており、c DNA や蛋白質のサンプル溶液 1 0 3 を順次供給することができる。この場合、送管の径が十分に小さいため、各サンプル溶液はそれぞれの層を形成し、サンプル同志が混合することは無い。マイクロアレイの形成は、静電噴霧されるサンプル溶液が変わる毎に X Y（或いは X Y Z）ステージにより新たな位置にサンプルチップ 1 0 4 またはマスク 1 0 5 を移動し、所望の堆積エリアにスポットを形成させることにより行う。この場合も、スクリーニング実験等を目的とする等の場合には、多少のコンタミネーションは問題とならないため、キャピラリ交換・洗浄をせずに順次サンプル溶液を吸引して、エレクトロスプレーを行うか、または、サンプル溶液の間に純水を洗浄液として取





キャピラリの1つに電圧をかけると、静電氣的な力によって、このキャピラリ先端部からサンプル溶液が微小液滴状態で飛び出す。もちろん、この加圧を各キャピラリ毎に制御して、例えば、各キャピラリ1本ずつ加圧をかけて、それと連動して同時にその加圧したキャピラリに対して電圧をかけるという構成をとることも可能である。このマルチキャピラリカセット70は、通常はディスプレイであり、通常は洗浄を要しないが、洗浄手段を設けて再使用することも可能である。サンプル溶液は、図2に示すようなサンプルパレットから同時に多種類のサンプルを吸引しても良いし、予めサンプル溶液が収められたキャピラリを保持ベースに取り付けても良い。

図5に示すように、シングルキャピラリ80は、ガラス或いはプラスチック等からできている構成された細い（数 $\mu\text{m}$ ～数十 $\mu\text{m}$ ）先端を持つ単一のキャピラリ81（直径1～数mm程度）と電極としての導電性ワイヤ82（プラチナ等）とキャピラリ保持具83より構成され、このキャピラリ内には、サンプル溶液を収めることができる。キャピラリ保持具83は、通常導電性ワイヤ82と電氣的に接続され、エレクトロスプレー用の高圧電源へ接続される。キャピラリ保持具83の上部には、エレクトロスプレーを補助する加圧空気の導入やサンプルをキャピラリ先端から供給する場合の減圧を行うことができるように入り口84が設けられており、これによりサンプルを連続して供給することができる。多種類のサンプルを使用する場合は、各種類毎にキャピラリを交換するか、または純水を吸引、排出を行うこと等によって洗浄を行う。但し、スクリーニング実験等を目的とする等の場合は、多少のコンタミネーションは問題とならないため、キャピラリ交換、キャピラリ洗浄は必要でない。

図6は、マルチキャピラリシステムの電気接続図を示すものである。マルチキャピラリシステムにおいては、複数のキャピラリ90、高電圧スイッチ91（電装部に内臓）及び高圧電源V1、V2、V3、ガードリング92、マスク構造体93、サンプルチップ94を並べた基板支持部より構成される。サンプルチップ94の

に約10秒かかり、このチップ1個に10000個のスポットを作製するには約28時間かかる。即ち、約28時間で1万個のスポットを持つチップを100個作製することができる。

また、このマスク構造体の全体の構造は、その構成から製作が容易な構成となっている。製作の工程は以下の通りである。

- (1) 絶縁体（PMMA、フッ素樹脂等）、金属（アルミニウム、銅等）及び絶縁体を順次積層する。
- (2) 積層されたプレートに上方からエンドミル等の工具により円錐形の孔を開ける。この状態で、コリメーティングリング電極（金属）が上方に向けて露出した状態となる。
- (3) マイカ、石英ガラス等のマスクに、アブレイシブジェット、エッチング或いは微細機械加工等に方法により微細孔を多数形成し、これを（2）で形成された積層プレートに張り合わせる。
- (4) 更に下部にスペーサを張り合わせ、マスク構造体を完成させる。

図4に示すマルチキャピラリカセット70は、キャピラリ保持ベース71（PMMA等のプラスチック等）に、ガラス或いはプラスチック等のキャピラリ72を複数取り付け付けた構造となっている。各キャピラリには（多配線）電気コネクタ73より配線74が施され、キャピラリ内の電極と接続されている。各キャピラリには、各々異なる種類のサンプル溶液が収められる。また、これとは別途に加圧空気の入り口75及びその流路75を持っており、静電噴霧時にはサンプル溶液の加圧、或いは吸引時にはサンプル溶液の減圧を可能としている。この加圧、減圧については、本実施例の装置構成では、各キャピラリに対して同時に加圧、減圧を行う。即ち、キャピラリの加圧によって、各キャピラリの先端にサンプル溶液を搬送して、静電噴霧を行い易い状態にするためのものである。この加圧は必ずしも必要は無いが、エレクトロスプレーがし易い状態を作り出すために補助的に用いられる。このようにキャピラリ先端にサンプル溶液を搬送した状態で、

ものは、実際にはフッ素樹脂、石英ガラス等に限られる。また、これらの導電性の部分等は、サンプルホルダ等を介してアースされている。各チップ上に堆積した粒子の電荷を抜く必要があるからである。本装置例では、チップ側の位置を移動させて、チップの堆積エリアを調整しているが、マスク側の位置を移動させても良い。また、透明ガラスの上に光によって導伝性を示す物質をコーティングして、下部から光を照射することによって各チップの堆積エリアを移動させるような装置（この場合、マスク部は不要となる）とすることも可能である。チップのサイズ等は、様々なバリエーションが考えられ、例えば、チップサイズ：10 mm×10 mm、一度にスプレー可能なサンプルチップの個数：100個（10×10）～数千個（33×33程度）、スポットの数：1,000個～100,000個、スポットサイズ：直径10ミクロン～50ミクロン程度の円形、スポットのピッチ：20ミクロン～100ミクロンが考えられる。スポットのサイズを大きくすることは容易であるが、その分チップの大きさが大きくなるか、スポットの数が減少することとなる。サンプルとしては、一般的には、タンパク質として、酵素、精製レセプター、モノクローナル抗体、抗体フラグメント等が挙げられる。また、DNA 或いはcDNA およびそのフラグメント、各種有機高分子化合物、或いは、膜内レセプター、ウイルスなどの微小パーティクルもサンプルとして利用できる。

本実施例の場合は、1枚のマスクに100個の孔が空いているものを使用する。従って、サンプルホルダには10×10=100個のチップ（マイクロアレイ）を並べる。キャピラリー収納器具として、96ウェルを使用し、各々のキャピラリーには異なる種類のサンプル溶液を収める。全部で10000個のスポットを作製するため10000種類のサンプル溶液とこれを収めた105個の96ウェルのマルチキャピラリーカセットを用意する。チップは、10 mm×10 mmのものを使用し、直径20 μmのスポットを80 μm間隔で形成させる。従って、1枚のチップには10000個のスポットを形成させる。1個のスポットを作製するの

荷電された粒子が付着することにより帯電し、静電気的な反発により、その後の粒子の付着を防ぎ、スプレーされた材料が微小孔内に集中するように働く。また、マスク構造体全体として、エレクトロスプレー手段に対向する側の孔のサイズを、サンプルチップ側(基板支持部側)の孔のサイズよりも大きくすることによって、試料粒子を収束させる効果がある。電気導伝体層42であるコリメーティングリングは、金属等の電気導伝体で形成されており、中間的な電圧を加えることにより粒子と静電気的に反発し、粒子を小孔の中央に集めるような磁界を発生させ、補集効率を向上させる働きを持つ。絶縁体層43は、コリメーティングリングと後述するマスク層44を絶縁する働きも持つ。

マスク層44は、マイカ、石英ガラス等を材料とする絶縁体或いは誘電体からなる薄い層(10～数100 $\mu\text{m}$ )で形成され、目的とするスポットとほぼ同じ大きさの孔44a(孔径数 $\mu\text{m}$ ～100 $\mu\text{m}$ )を持つ。このマスク層44も、絶縁体層41、絶縁体層43と同様に荷電粒子が付着して、静電気的な反発によってパーティクルを孔の中に集める働きをするものと考えられる。スペーサ45は、マスク構造体とサンプルチップ(サンプルホルダ)が直接接触しないように間隔を保つためのものであり、厚さ数 $\mu\text{m}$ から数十 $\mu\text{m}$ 程度のプラスチック、金属或いはガラス等の絶縁体から構成される。一枚のマスクには、約十～数万個のマスク孔を設けることができ、これにより多数個のサンプルチップを同時に形成することができる。

即ち、通常は、マスクの孔の数と並べるサンプルチップの個数を同数にして、複数個のチップを一回の作業で作製する。サンプルチップとしては、光学ガラス等の表面に導電性の物質(ITO(Indium Tin Oxide)、金属薄膜等)をコーティングしたもの、または金属板、ソーダガラス(導電性ガラス)、及び導電性プラスチック等が用いられる。但し、一般的には絶縁体であると考えられるプラスチック類であっても通常は僅かな導電性を有するため、導電性のコーティング剤を塗布することなく基板として用いることは可能である。従って、基板に適さない

3を通じての高電圧の切り替え（スイッチ）による静電噴霧物質の切り替えを制御する。高圧電源は、静電噴霧するサンプル溶液に供給される高電圧（2000～4000V）以外にもガードリング（図2には示さず）、コリメーティングリングに必要とされる高電圧（500～3000V程度）の供給も行う。

ケース56は、シングルキャピラリシステムと同様にエレクトロスプレイを外乱から保護する。大型シールド57は、絶縁体或いは誘電体のメッシュ状のもので構成されており、静電噴霧されたパーティクルの分布を均一にする効果を持つ。キャピラリ自動交換装置58は、ロボットアーム或いはXYZステージ等で構成され、エレクトロスプレイ部とマルチキャピラリカセット格納場所59との間を移動可能であり、マルチキャピラリカセットを交換する。また、キャピラリ51に対するサンプル溶液の供給は、格納場所59に装備された供給装置で行うか或いは別途用意されたサンプルパレット60から自動交換機により吸引する。

マルチキャピラリシステムにおいては、各キャピラリと、対象となるマスクや基板との相対位置が異なるが、キャピラリとマスクや基板との距離が十分にあればパーティクルは均一に分散し、各チップ上の堆積エリアに均一に堆積させることができる。もちろん、各キャピラリをエレクトロスプレイ部の中心部分に移動させ、そこでエレクトロスプレイを各キャピラリ毎に順次行うような装置を構成させることも可能である。シングルキャピラリシステムと同様にマルチキャピラリシステムにおいても、静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動する移動手段を設けることが可能である（図2には示さず）。

マスク構造体40は、静電噴霧によってキャピラリから放出されたパーティクル（粒子）を各スポットに集め、所望の大きさのスポットとして所望の位置へ堆積させる働きを持つ。マスク40はシングルキャピラリシステム及びマルチキャピラリシステムで共通に利用可能であり、マスク40は、キャピラリ側から順次に絶縁体層41、電気導電体層42、絶縁体層43、マスク層44（絶縁体マスク層）を積層させたものである。絶縁体層41は、エレクトロスプレイの初期に

15を設け、乾燥空気を導入することによってスプレーされたパーティクルの乾燥を促進するとともに汚染を防止する。サンプルチップホルダ32は複数のサンプルチップ31（マイクロアレイ）を固定するホルダであり、サンプルチップ31を真空吸着、静電吸着等の方法により固定し、マスク21との相対位置が正しく保たれるようにする。サンプルチップ31とマスク21とを正確に平行に保つことにより、サンプルチップ31とマスク21との距離（ギャップ）を一定に保つ機能を持つ。XYステージ33は、サンプルホルダ32をXY平面内で駆動させることによりサンプルチップ31とマスク21の相対位置を変化させ所望の位置に試料スポットが形成されるように制御する。

#### 実施態様2

本発明の第2の実施態様によるマイクロアレイ作製装置としてマルチキャピラリシステムについて説明する。図2に示すように、マルチキャピラリシステムは、前述したシングルキャピラリシステムよりも多種類のcDNAや蛋白質等を効率よく静電噴霧しクロスコンタミネーションの無い試料スポットを形成するために複数のキャピラリ51を一緒に装着し自動的に静電噴霧する対象物質を切り替えるのに適したシステムである。マルチキャピラリカセット52は、複数のキャピラリ51を一緒に固定させ、それぞれのキャピラリ内の電極に電氣的接続を行うための配線及び多配線コネクタ53及び加圧のための気体供給経路を持っている。これにより、ESD電装ユニット54（高電圧発生・スイッチング）から供給される多配線高電圧ケーブル55の電圧を電氣的に切り替えることにより静電噴霧される物質を選択することが可能であり、高速に多種類の物質を切り替えて静電噴霧しスポットを形成することが可能となる。

多配線コネクタ53は多配線高電圧ケーブル55と接続されており、マルチキャピラリカセット52の装着によって、高圧電源とキャピラリ内の電極との電氣的接続を行うことができる。ESD（静電気放電）電装ユニットは、エレクトロスプレーに必要な高電圧を発生し多配線高電圧ケーブル55、多配線コネクタ5



る複数のサンプルチップ31を支持する支持手段と、前記エレクトロスプレーイ手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップ31のそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を特徴とする装置である。

このキャピラリ11（ガラス、プラスチック製等）には、cDNA或いは蛋白質等の溶液を収めることができ、内部に電極を持ち溶液に電気を伝達できる構造であり、かつキャピラリ上部より必要に応じて加圧空気を注入できる。多種類のcDNA或いは蛋白質等をスプレーイする場合は、別途装備されるキャピラリ交換装置（図1には示さず）或いは手動により異なるキャピラリ11を順次装着するか、または、コンタミネーションを防ぐため試料の変更毎にキャピラリ11を純水等で洗浄した後、エレクトロスプレーイを行う。静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動させる移動手段を設けることも可能である（図1には示さず）。キャピラリを移動させることによって、一回でより大きな面積、即ち、より大量のサンプルチップに対して、試料を堆積させることができるようになる。移動手段は、キャピラリ側を移動させても、サンプルホルダ及びマスク側を移動させても良く、即ちキャピラリとサンプルチップの相対位置を変えることができれば良い。ガードリング12は、スプレーイされたパーティクル（粒子）が散乱するのを防ぐための電極であり電気伝導性の物質により構成される。ES（エレクトロスプレーイ）装置全体は、ケース14で覆われ、このケース14によって外部の空気攪乱や湿度からスプレーイ部分全体を保護する。シールド13は、絶縁体或いは誘電体（プラスチック、ガラス等）から構成され、スプレーイされたパーティクルの広がりを均一にする役割を持つ。

ケース14には乾燥空気等の清浄かつ低湿度の気体を導入する乾燥空気入り口

### 図面の簡単な説明

- 図 1 は、本発明によるシングルキャピラリシステムの構成を示す斜視図；  
図 2 は、本発明によるマルチキャピラリシステムの構成を示す斜視図；  
図 3 は、マスクの断面図及び分解斜視図；  
図 4 は、マルチキャピラリカセットの構成を示す斜視図；  
図 5 は、シングルキャピラリの構成を示す斜視図；  
図 6 は、マルチキャピラリシステムの電気接続図；  
図 7 は、シングルキャピラリシステムの電気・配管接続図；  
図 8 は、XY 或いは XYZ システムとマイクロアレイ形成時の駆動方法を示す線図；そして  
図 9 は、XY 平面内でのマスクの移動方法とスポット形成の順序を示す線図である。

### 発明を実施するための最良の形態

#### 実施態様 1

本発明の第 1 の実施態様によるマイクロアレイ作製装置としてシングルキャピラリシステムについて説明する。図 1 に示すように、シングルキャピラリシステムは、キャピラリ 11 が 1 本である。本装置は、大きくは、エレクトロスプレイ部 10、マスク部 20、基板支持部 30 からなる。生物学的に活性な試料を含む溶液をエレクトロスプレイし、マスクを通過させることによって基板の堆積エリア上の所望の位置に堆積させるマイクロアレイ作製装置であって、この装置は、電極を有するキャピラリ 11 とガードリング 12 とシールド 13 を具えたエレクトロスプレイ部 10 と、マスク 21 及びマスクホルダ 22 を有するマスク部 20 と、サンプルチップ 31 とサンプルチップホルダ 32 を具えた移動可能な基板支持部 30 とを有する。本発明によるマイクロアレイ作製装置は、生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレイ手段と、このエレクトロスプレイ手段から噴霧される溶液中の試料が堆積され





～1420 及び p3110～3117;モロゾフ他)に開示された方法によって行うことを特徴とするものである。

また、本発明の第1の実施態様によるマイクロアレイ作製装置は、このエレクトロスプレー手段が、電極を有する単一のキャピラリと、このキャピラリに前記複数種類の試料をそれぞれ含む複数の溶液を順次に供給する液体供給手段とを具えることを特徴とする。また、必要に応じて、キャピラリを或る溶液の噴霧後、次の溶液の供給前に洗浄する洗浄手段を設けても良い。更に、本発明の第2の実施態様によるマイクロアレイ作製装置は、前記エレクトロスプレー手段が、それぞれが前記複数の試料を含む複数の溶液を収容し、それぞれが選択的に静電噴霧用電源に接続される電極を有する複数のキャピラリを保持する複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段と、これら複数のマルチキャピラリカセットを順次に切換えてエレクトロスプレー位置へ搬送する手段とを具えることを特徴とする。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、両実施態様共に、前記エレクトロスプレー手段に、静電噴霧を行うにあたり、前記キャピラリに加圧空気を供給してキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けたことを特徴とする。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、両実施態様共に、静電噴霧を行うにあたり、キャピラリを移動する移動手段を設ける事も可能である。

また、エレクトロスプレーを補助するために、エレクトロスプレー手段において、静電噴霧を行うにあたり、前記マルチキャピラリカセットの全てのキャピラリに同時に加圧空気を供給してこれらキャピラリの先端に溶液を搬送する加圧手段を設けさせることも可能である。また、複数のマルチキャピラリカセットを保持する手段に、これら保持されているマルチキャピラリカセットに収容されている複数の溶液を温度制御（例えば、冷却）する手段を設けさせることも可能である。これによって、試料の生物学的活性や生物学的機能などを保持することができる。

価に作製する方法が必要である。従って、本発明の目的は、別途に調製された cDNA や蛋白質の試料を対象として、数十  $\mu\text{m}$  から数  $\mu\text{m}$  の大きさのスポットから成る高密度マイクロアレイを作製する装置を提供することである。

PCT 国際公開 WO98/58745 や文献アナリティカル・ケミストリ Vol.71 (1999 年、p1415~1420 及び p3110~3117; モロゾフ他) には、エレクトロスプレー (静電噴霧) により核酸や蛋白質等の生体高分子の生物活性を保持したまま基板上にフィルム状やスポット状に固化する方法・装置が開示されている。また、種々の条件を変える事により極めて小さいスポットを同時に多数作る方法・装置も開示されている。しかし、これらの方法・装置では、既にメッシュ状構造を持つフィルタ等を用いるのみで、多くの試料を目的の位置に配置させるマイクロアレイを作製することはできない。

#### 発 明 の 開 示

本発明は、これらの知見を発展させ、任意のパターンを持つ cDNA や蛋白質の高密度マイクロアレイを作製する装置を提供するものである。本発明によるマイクロアレイ作製装置は、生物学的に活性な複数種類の試料の各々を含む複数の溶液を順次静電噴霧するエレクトロスプレー手段と、このエレクトロスプレー手段から噴霧される溶液中の試料が堆積される複数のサンプルチップを支持する支持手段と、前記エレクトロスプレー手段と前記支持手段との間に配置され、前記複数のサンプルチップの対応する所定の位置に、前記試料を選択的に同時に堆積させるように前記サンプルチップの個数と同数の孔を有するマスク手段と、前記サンプルチップ支持手段とマスク手段とを相対的に移動させながら前記複数のサンプルチップのそれぞれの上に前記複数の試料を堆積させて複数のマイクロアレイを同時に作製する移動手段と、を具えることを特徴とするものである。更に、本発明によるマイクロアレイ作製装置は、エレクトロスプレーの際に、キャピラリをエレクトロスプレー中心部へ移動させ高圧電源と接触させた後、PCT 国際公開 WO98/58745 や文献アナリティカル・ケミストリ Vol.71 (1999 年、p1415



5807522 には、ソレノイドにより振動を与えて、cDNA 溶液をスライドガラス上にスポットする方法が開示されている。

従来のマイクロアレイ作製方法として

- (1) 光リソグラフィ法
- (2) マイクロスポッティング法
- (3) インクジェット法

が知られている。(1)は、半導体製造法と同様の技術(光リソグラフィ)によって基板上でオリゴヌクレオチドを合成する方法である。(2)は、ピン等を用いて機械的に基板上に cDNA 等をスポットさせる方法である。(3)は、圧電素子等を用いて小さいノズルから cDNA 等を滴下させる方法である。

(1)の方法によれば、約50～250 $\mu$ m間隔に1つのスポットを作ることができ、高密度のマイクロアレイを作製することができる。しかし、この方法では、その基板上でオリゴヌクレオチドを合成するため、別途に調製された cDNA 等には適用できない。更に、フォトマスクは、設計、作製に時間がかかり高価である。(2)(3)の方法では、別途に調製された cDNA 等を適用することができるが、スポットが300～1500 $\mu$ m位と大きすぎるため、高密度のマイクロアレイを作ることが困難である。また、機械的操作によるため、少量のチップを作るのには適しているが、大量のチップを作るのには適さない。スポットの大きさが200 $\mu$ mから50 $\mu$ mになると必要な試料の量は約100分の1で済むという計算もある(文献ネイチャー・ジェネティック・サプリメント Vol.21 (1999年1月、p15～19; Vivian G. Cheung 他)。従って、マイクロアレイの実用化にあたっては、スポットをどれ位小さくして高密度のアレイを形成できるかは、解決すべき極めて重要な問題の1つである。

大量の遺伝子・蛋白質の機能解明が行われ、これらの知見を新薬の開発・疾患の診断・個々の患者への最適な薬剤の選択等の実際の用途に生かしていくためには、cDNAや蛋白質からなるマイクロアレイをより小さく高密度に、そして安

## 明 細 書

### マイクロアレイ作製装置

#### 技 術 分 野

本発明は、近年急速に発展しつつあるマイクロアレイ（DNAチップ、蛋白質チップ、有機化合物チップ）等を作製するマイクロアレイ作製装置（マイクロアレイヤー）に関するものである。

#### 背 景 技 術

近年、種々の細菌や酵母等のゲノム、即ち全遺伝子の塩基配列が決定され、ヒトのゲノム塩基配列も近い将来に全て決定されようとしている。この様なゲノム科学の急速な進展は、決定された各遺伝子及びそれぞれの遺伝子によって生産される蛋白質の機能解明を可能にするものである。遺伝子の数は、酵母で約 6200、ヒトでは約 10 万と言われており、各遺伝子・蛋白質の機能解明には膨大な数の遺伝子・蛋白質等を一度に扱える技術が必要とされている。その目的を満たす技術として注目され近年急激に発展しつつあるのが「マイクロアレイ」技術である。この技術の目的は、スライドガラス等の基板上に多数のオリゴヌクレオチドを合成したり、cDNAや蛋白質を固定化させたりすることにより高密度の実験系を実現しようとするものである。例えば、1つのスライドガラス上に全遺伝子（ゲノム）のcDNAスポットを作製し、ハイブリダイゼーションさせ、ハイブリッド形成の強度を指標にして各遺伝子の発現量を測定する実験系を構築するものである。

例えば、米国特許 5445934 号には、その基板上で合成されたオリゴヌクレオチドを  $1\text{cm}^2$  に 1000 個以上含有する DNA チップが開示されている。一方、ネイチャー・ジェネティック・サプリメント Vol.21（1999 年 1 月、p33～37;Patrick O.Brown 他、p25～32;David D.L.Bowtell）等には、cDNA 溶液をピンを用いてスライドガラス上にスポットする方法が開示されている。また、米国特許

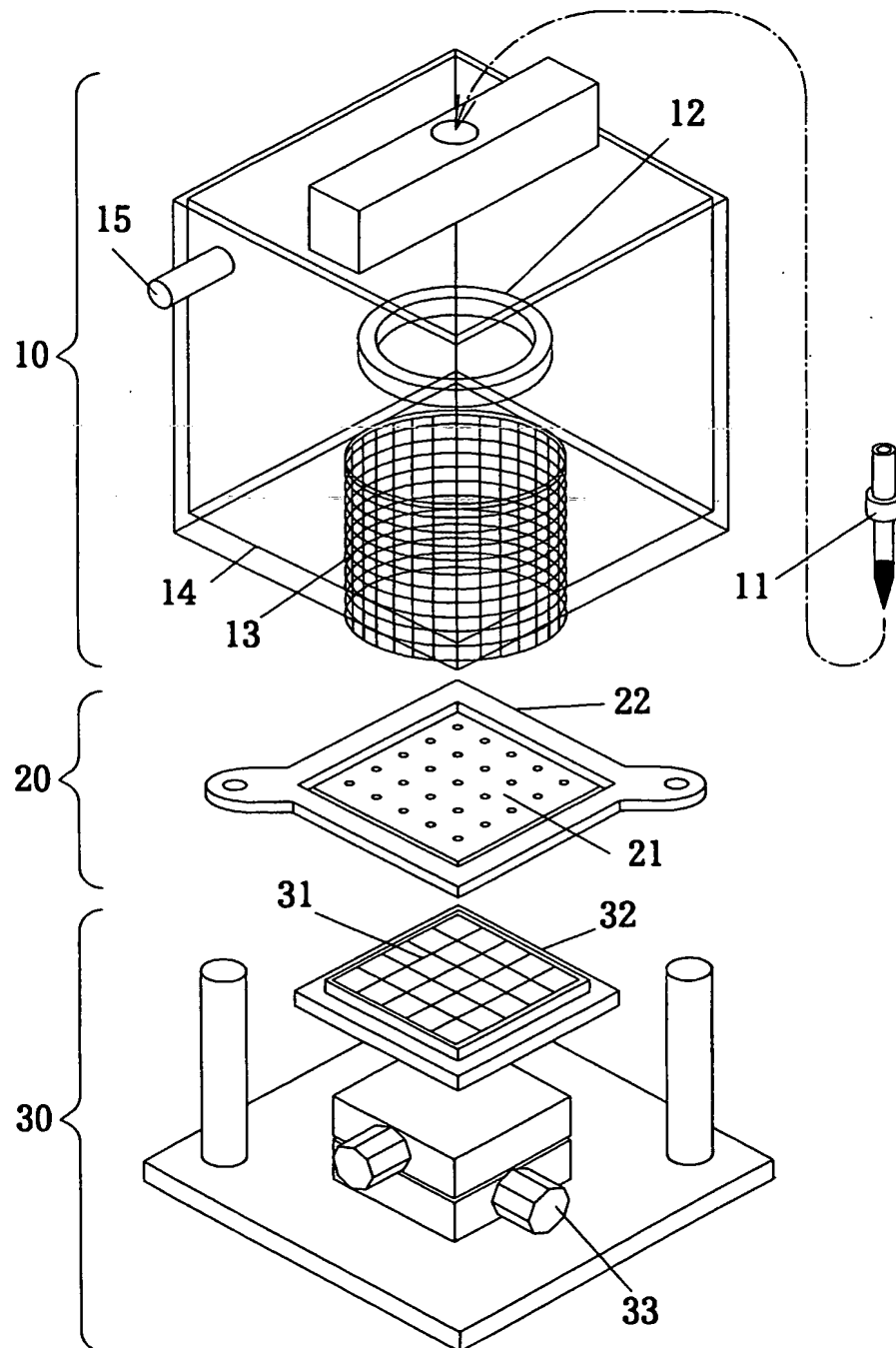
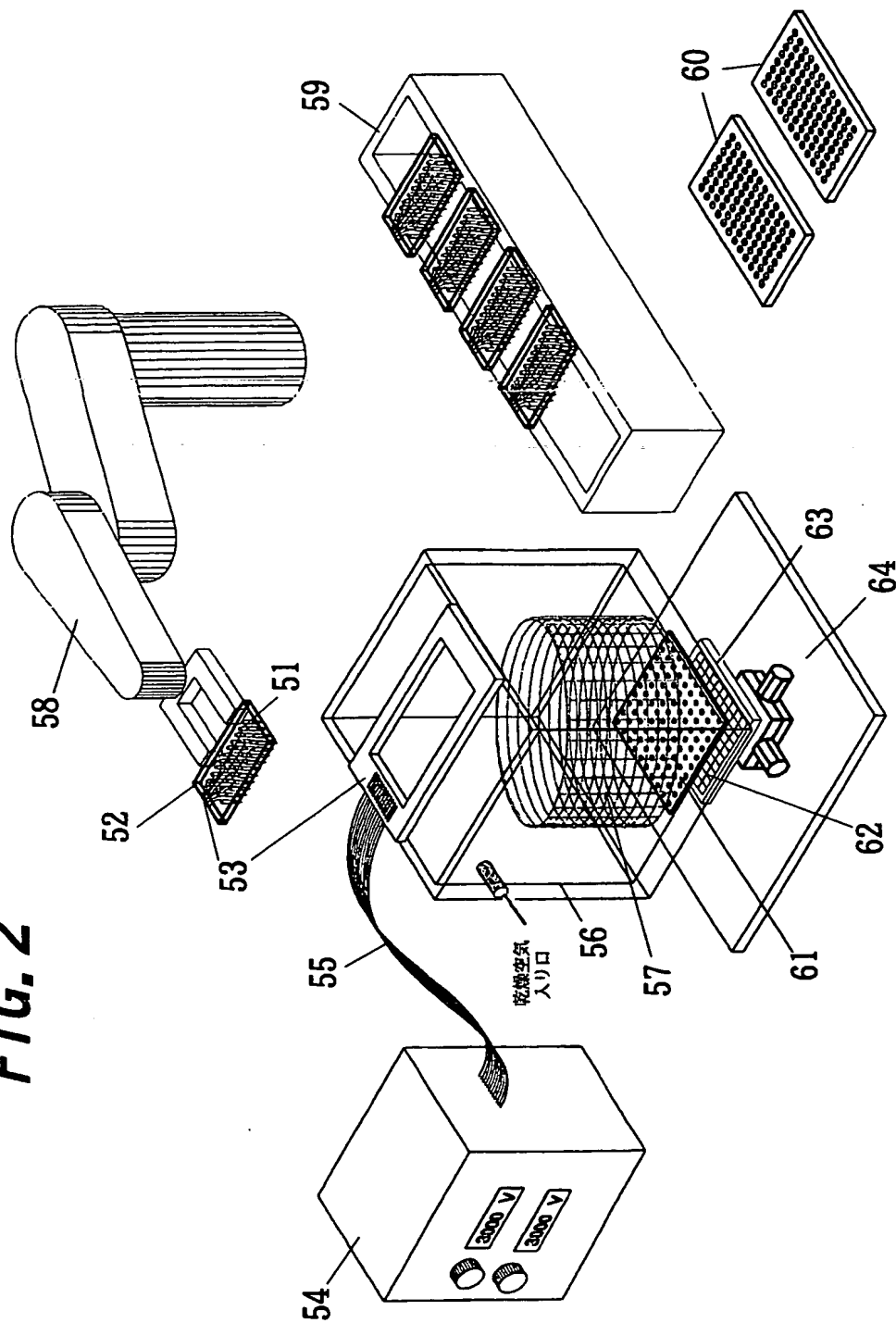
**FIG. 1**

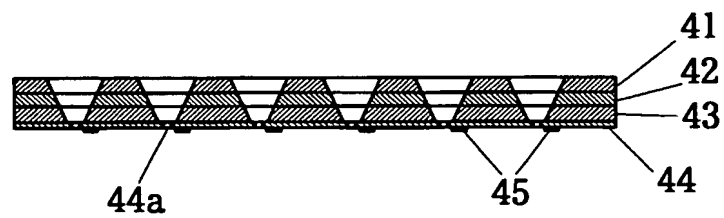
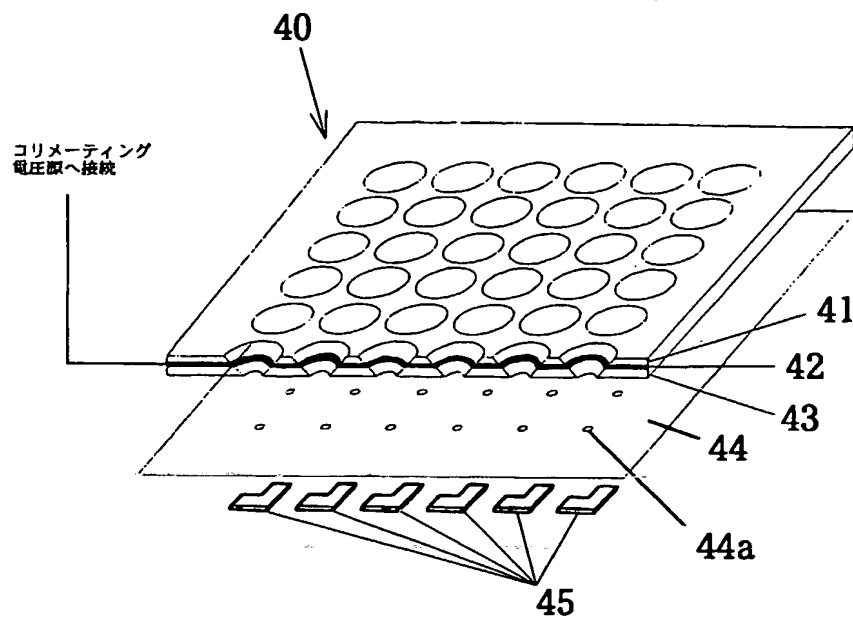


FIG. 2



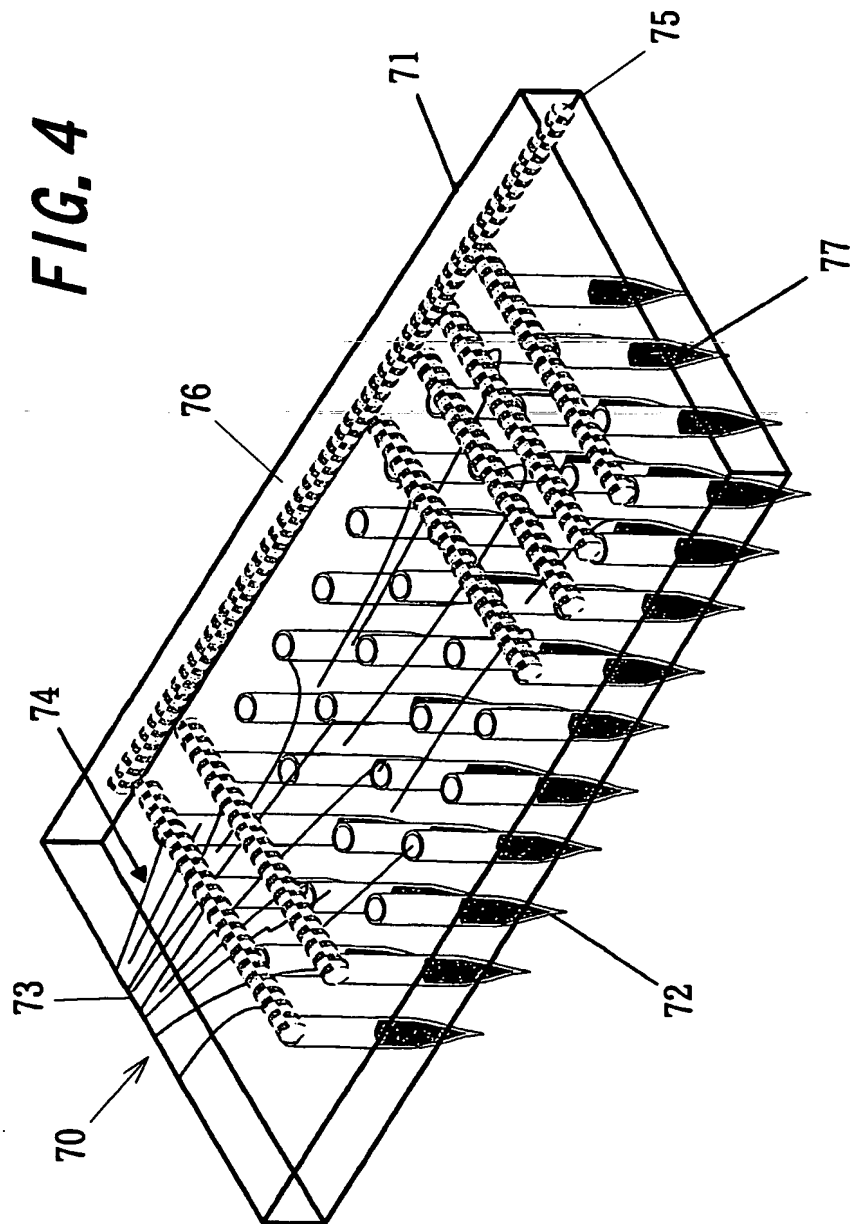




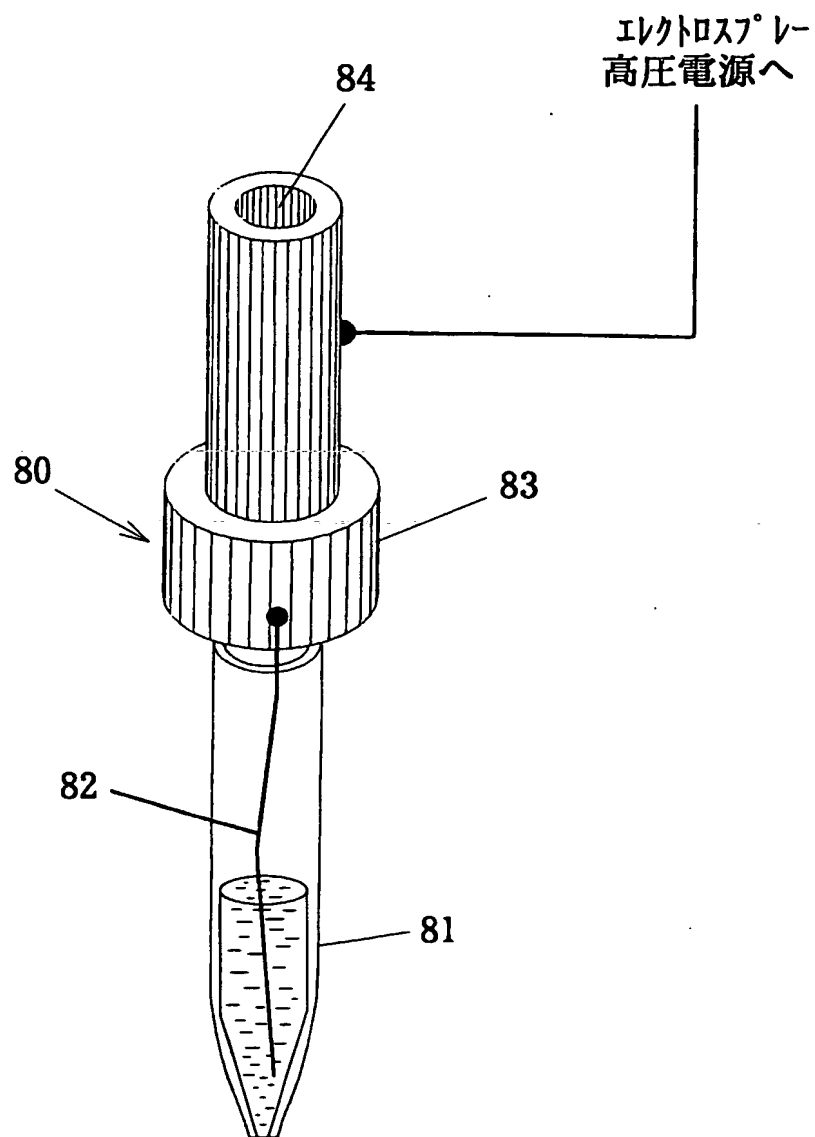
**FIG. 3**



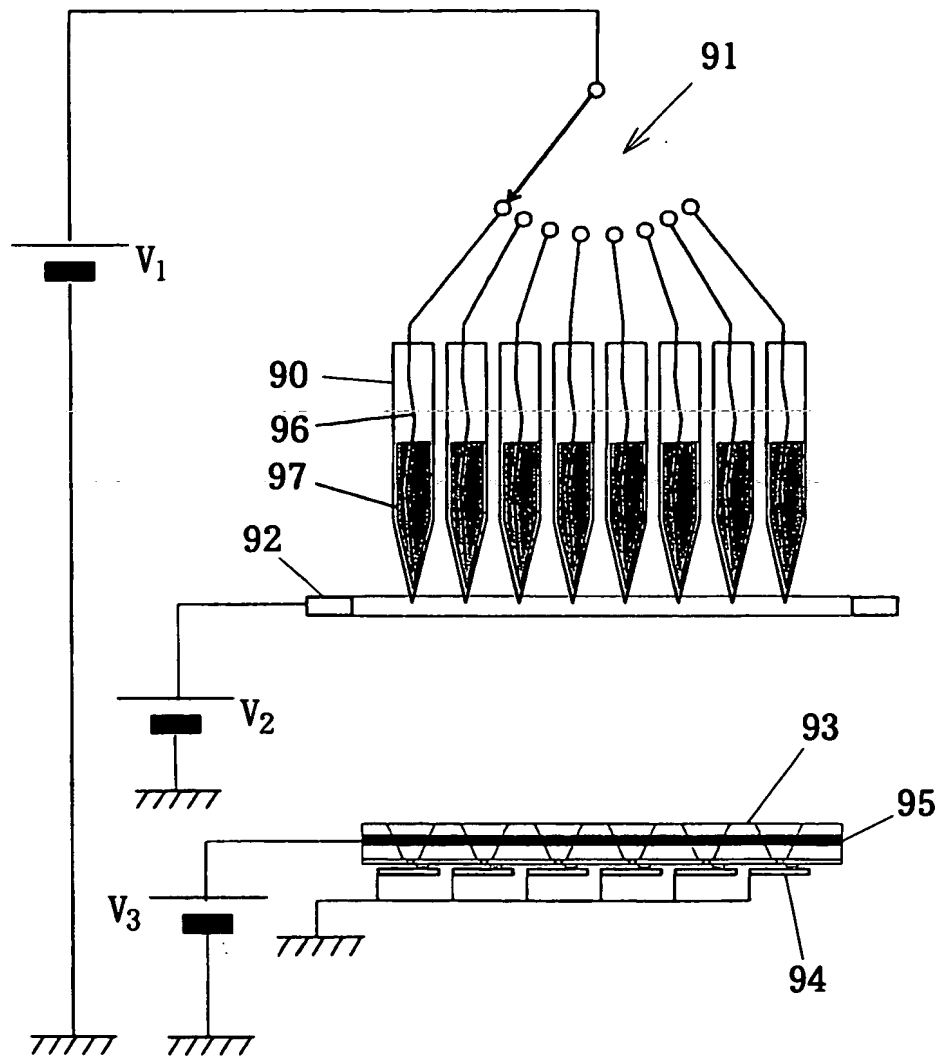
**FIG. 4**





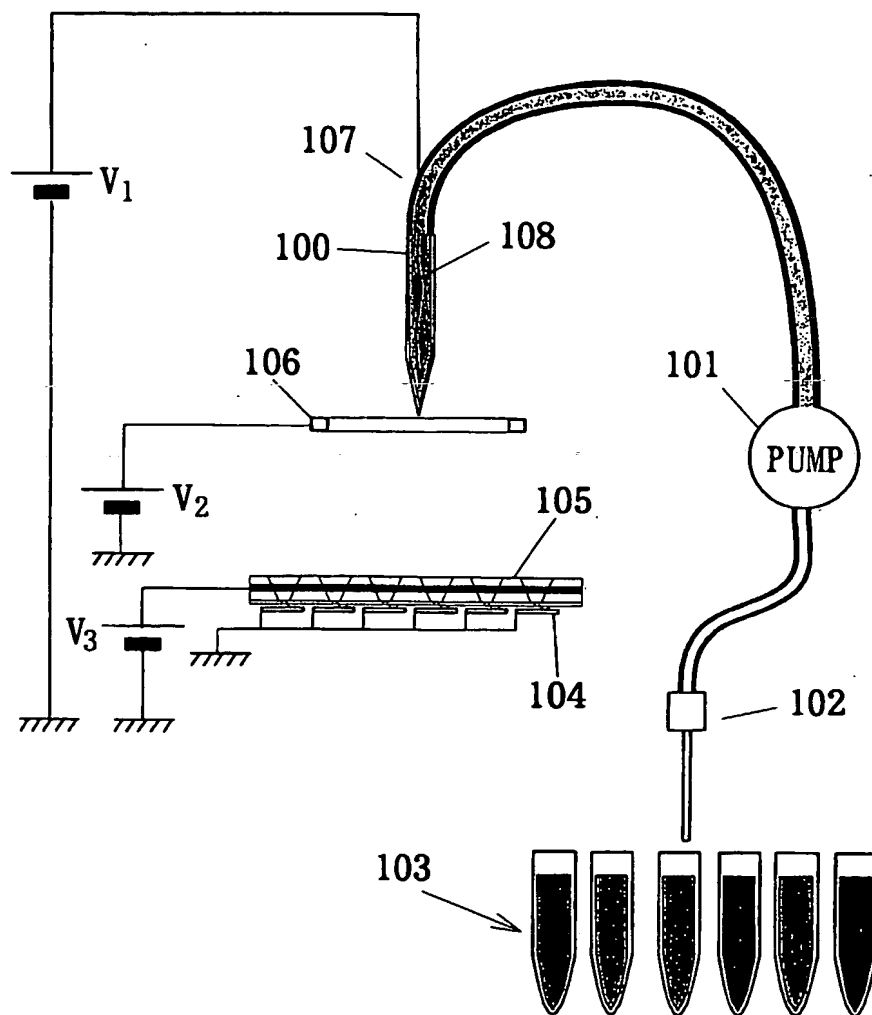
**FIG. 5**



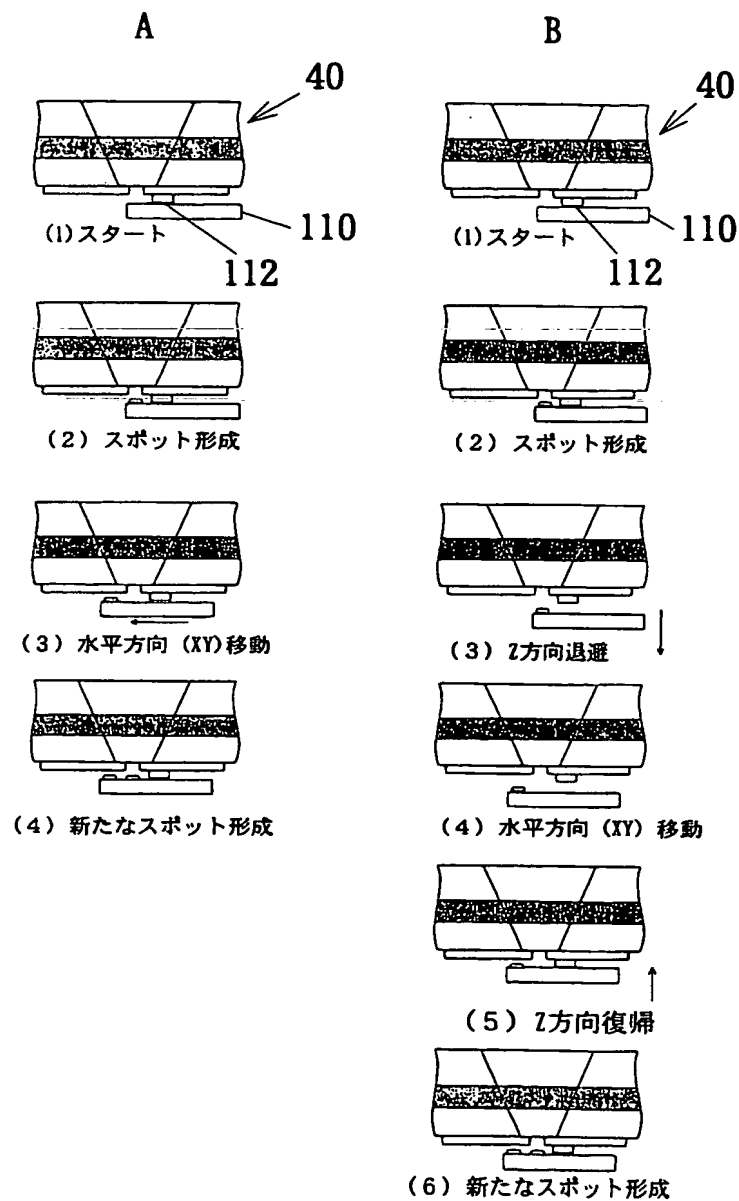
**FIG. 6**



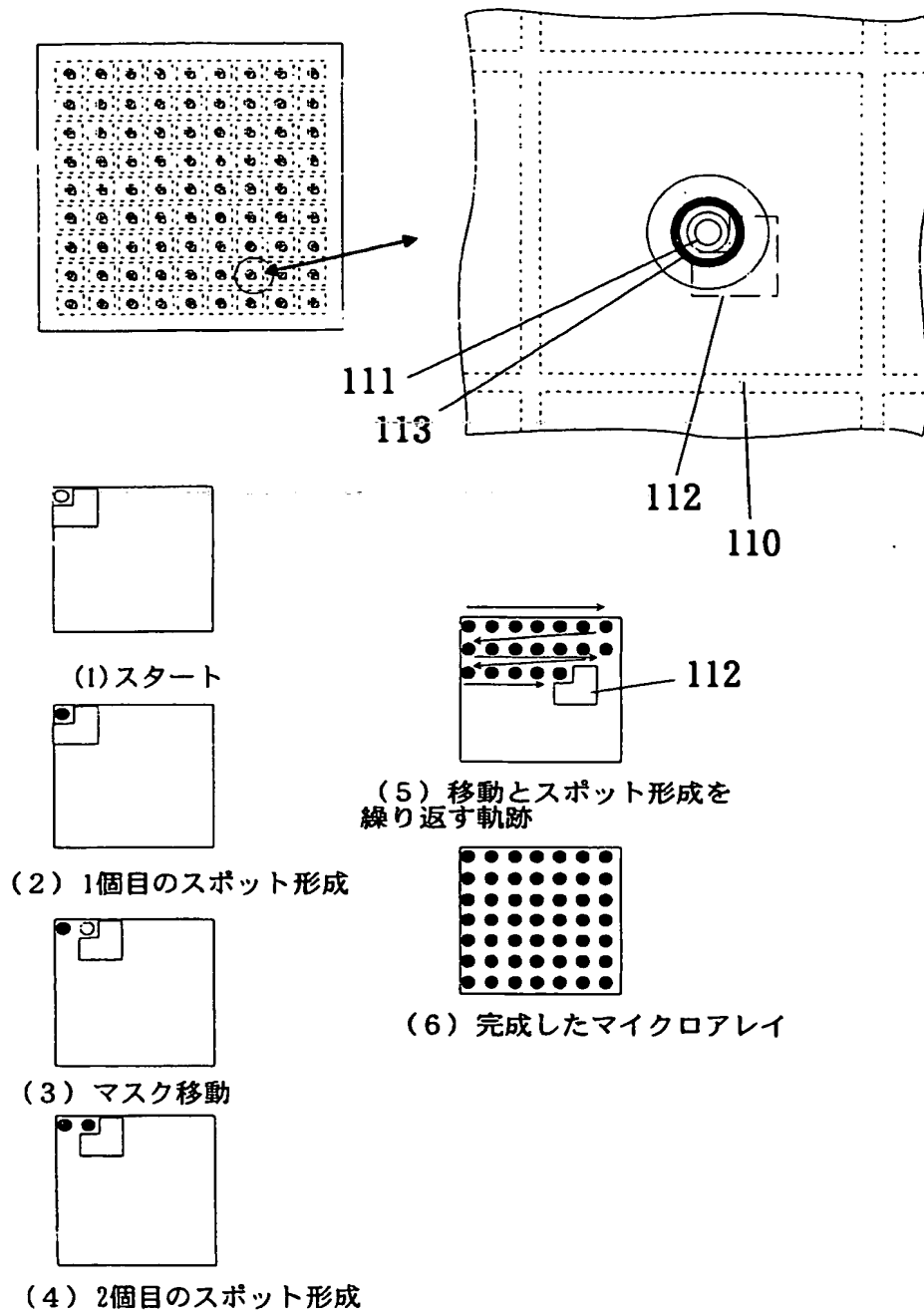


**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02868

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, 121, G01N37/00, 102

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, 121, G01N37/00, 102

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Victor N. Morozov et al., "Electrospray Deposition as a Method for Mass Fabrication of Mono- and Multicomponent Microarrays of Biological and Biologically Active Substances", Anal. Chem., Vol.71, pages 3110 to 3117, (1999)	1,15-18
A		2-14
X	Victor N. Morozov et al., "Electrospray Deposition as a Method To Fabricate Functionally Active Protein Films", Anal. Chem., Vol.71, pages 1415 to 1420, (1999)	1,15-18
A		2-14
A	JP, 11-187900, A (Canon Inc.), 13 July, 1999 (13.07.99), & EP, 895092, A	1-18
A	JP, 10-503841, A (The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University), 07 April, 1998 (07.04.98), & WO, 95/35505, A & US, 5807522, A & EP, 913485, A & CA, 219205, A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26 June, 2001 (26.06.01)	Date of mailing of the international search report 17 July, 2001 (17.07.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.





## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

IPC C1' G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, I21, G01N37/00, I02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

IPC C1' G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, I21, G01N37/00, I02

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2001年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2001年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Victor N. Morozov et.al "Electrospray Deposition as a Method for Mass Fabrication of Mono- and Multicomponent Microarrays fo Biological and Biologically Active Substances", Anal. Chem., Vol. 71, P3110-3117, (1999)	1, 15-18
A		2-14
X	Victor N. Morozov et.al "Electrospray Deposition as a Method To Fabricate Functionally Active Protein Films" Anal. Chem., Vol. 71, P1415-1420, (1999)	1, 15-18
A		2-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.06.01

国際調査報告の発送日

27.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

竹中靖典

2J

9507

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 11-187900, A (キヤノン株式会社), 13. 7 月. 1999 (13. 07. 99) & EP, 895092, A	1-18
A	JP, 10-503841, A (ザ ボード オブ トランティ ーズ ザ レランド スタンフォード ジュニア ユニバーシ ティ) 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) & WO, 95/35505, A & US, 5807522, A & EP, 913485, A & CA, 219205, A	1-18

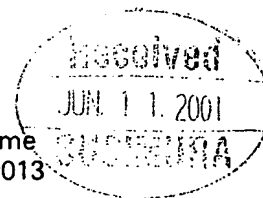
## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SUGIMURA, Kosaku  
Kazan Building  
2-4, Kasumigaseki 3-chome  
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 May 2001 (28.05.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference RS-100395	
International application No. PCT/JP01/02868	International filing date (day/month/year) 02 April 2001 (02.04.01)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

Name and Address YAMAGATA, Yutaka c/o RIKEN 2-1, Hirosawa Wako-shi, Saitama 351-0198 Japan (Applicant and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person    ☐ the name    ☐ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

Name and Address YAMAGATA, Yutaka c/o RIKEN 2-1, Hirosawa Wako-shi, Saitama 351-0198 Japan (Applicant for US and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWABARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---





## PATENT COOPERATION TREATY



PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SUGIMURA, Kosaku  
Kazan Building  
2-4, Kasumigaseki 3-chome  
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 May 2001 (28.05.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference RS-100395	
International application No. PCT/JP01/02868	
International filing date (day/month/year) 02 April 2001 (02.04.01)	

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

Name and Address INOUE, Kozo c/o S. T. RESEARCH CO., LTD. 1-11-5-1403, Hiroo Shibuya-ku, Tokyo 150-0012 Japan (Applicant and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person    ☐ the name    ☐ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

Name and Address INOUE, Kozo c/o S. T. RESEARCH CO., LTD. 1-11-5-1403, Hiroo Shibuya-ku, Tokyo 150-0012 Japan (Applicant for US and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Y. KUWAHARA  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



**PCT REQUEST**

RS-100395

Draft (NOT for submission) - printed on 29.11.2001 03:46:03 PM

<b>0</b>	<b>For receiving Office use only</b>	
<b>0-1</b>	International Application No.	
<b>0-2</b>	International Filing Date	
<b>0-3</b>	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
<b>0-4</b>	<b>Form - PCT/RO/101 PCT Request</b>	
<b>0-4-1</b>	Prepared using	<b>PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)</b>
<b>0-5</b>	<b>Petition</b> The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
<b>0-6</b>	Receiving Office (specified by the applicant)	<b>Japanese Patent Office (RO/JP)</b>
<b>0-7</b>	Applicant's or agent's file reference	<b>RS-100395</b>
<b>I</b>	<b>Title of invention</b>	<b>DEVICE FOR MANUFACTURING MICROARRAYS</b>
<b>II</b>	<b>Applicant</b>	
<b>II-1</b>	This person is:	<b>applicant only</b>
<b>II-2</b>	Applicant for	<b>all designated States except US</b>
<b>II-4</b>	Name	<b>RIKEN</b>
<b>II-5</b>	Address:	<b>2-1, Hirosawa Wako-shi, Saitama 351-0198 Japan</b>
<b>II-6</b>	State of nationality	<b>JP</b>
<b>II-7</b>	State of residence	<b>JP</b>
<b>II-8</b>	Telephone No.	<b>048-467-9263</b>
<b>II-9</b>	Facsimile No.	<b>048-462-4609</b>
<b>III-1</b>	<b>Applicant and/or inventor</b>	
<b>III-1-1</b>	This person is:	<b>applicant only</b>
<b>III-1-2</b>	Applicant for	<b>all designated States except US</b>
<b>III-1-4</b>	Name	<b>S. T. RESEARCH CO., LTD.</b>
<b>III-1-5</b>	Address:	<b>1-11-5-1403 Hiroo Shibuya-ku, Tokyo 150-0012 Japan</b>
<b>III-1-6</b>	State of nationality	<b>JP</b>
<b>III-1-7</b>	State of residence	<b>JP</b>





## PCT REQUEST

RS-100395

Draft (NOT for submission) - printed on 29.11.2001 03:46:03 PM

III-2	<b>Applicant and/or inventor</b>	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	all designated States
III-2-4	Name (LAST, First)	YAMAGATA, Yutaka
III-2-5	Address:	c/o RIKEN 2-1, Hirosawa Wako-shi, Saitama 351-0198 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	<b>Applicant and/or inventor</b>	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	all designated States
III-3-4	Name (LAST, First)	INOUE, Kozo
III-3-5	Address:	c/o S. T. RESEARCH CO., LTD. 1-11-5-1403, Hiroo Shibuya-ku, Tokyo 150-0012 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
IV-1	<b>Agent or common representative; or address for correspondence</b> The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SUGIMURA, Kosaku
IV-1-2	Address:	Kazan Building, 2-4, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3581-2241
IV-1-4	Facsimile No.	03-3580-0506
IV-2	<b>Additional agent(s)</b>	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	SUGIMURA, Akihide
V	<b>Designation of States</b>	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AU CA NZ US



## PCT REQUEST

RS-100395

Draft (NOT for submission) - printed on 29.11.2001 03:46:03 PM

V-5	<b>Precautionary Designation Statement</b> In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	<b>Exclusion(s) from precautionary designations</b>	NONE
VI-1	<b>Priority claim of earlier national application</b>	
VI-1-1	Filing date	03 April 2000 (03.04.2000)
VI-1-2	Number	2000-100395
VI-1-3	Country	JP
VI-2	<b>Priority document request</b> The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	<b>International Searching Authority Chosen</b>	Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP)
VIII	<b>Check list</b>	number of sheets
VIII-1	Request	4
VIII-2	Description	17
VIII-3	Claims	3
VIII-4	Abstract	1
VIII-5	Drawings	9
VIII-7	TOTAL	34
	<b>Accompanying items</b>	paper document(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓
VIII-16	PCT-EASY diskette	-
		electronic file(s) attached
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	2
VIII-19	Language of filing of the international application	Japanese
IX	<b>Signature of applicant or agent</b>	
IX-1	Name (LAST, First)	
IX-2	Capacity	

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--



**PCT REQUEST**

RS-100395

Draft (NOT for submission) - printed on 29.11.2001 03:46:03 PM

10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

**FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY**

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--



E P . U S P C T

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[P C T 1 8 条、P C T 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 RS-100395	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 P C T / J P 0 1 / 0 2 8 6 8	国際出願日 (日.月.年) 0 2 . 0 4 . 0 1	優先日 (日.月.年) 0 3 . 0 4 . 0 0	
出願人 (氏名又は名称) 理化学研究所			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 2 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。





A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
IPC Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, 121, G01N37/00, 102

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
IPC Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01N33/566, G01N31/22, 121, G01N37/00, 102

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2001年  
日本国登録実用新案公報 1994-2001年  
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Victor N. Morozov et.al "Electrospray Deposition as a Method for Mass Fabrication of Mono- and Multicomponent Microarrays	1, 15-18
A	fo Biological and Biologically Active Substances", Anal. Chem., Vol. 71, P3110-3117, (1999)	2-14
X	Victor N. Morozov et.al "Electrospray Deposition as a Method To Fabricate Functionally Active Protein Films" Anal. Chem.,	1, 15-18
A	Vol. 71, P1415-1420, (1999)	2-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26.06.01

国際調査報告の発送日 7.07.01

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
竹中靖典  
電話番号 03-3581-1101 内線 3252



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 11-187900, A (キャノン株式会社), 13. 7 月. 1999 (13. 07. 99) & EP, 895092, A	1-18
A	JP, 10-503841, A (ザ ボード オブ トランティー ズ ザ レランド スタンフォード ジュニア ユニバーシティ ー) 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) & WO, 95/35505, A & US, 5807522, A & EP, 913485, A & CA, 219205, A	1-18

